



TITLE:

Antagonistic functions of USAG-1 and RUNX2 during tooth development.(Abstract_要旨)

AUTHOR(S):

Togo, Yumiko

CITATION:

Togo, Yumiko. Antagonistic functions of USAG-1 and RUNX2 during tooth development..
京都大学, 2017, 博士(医学)

ISSUE DATE:

2017-01-23

URL:

<https://doi.org/10.14989/doctor.k20078>

RIGHT:

京都大学	博士（医学）	氏 名	東郷 由弥子
論文題目	Antagonistic functions of USAG-1 and RUNX2 during tooth development （歯の発生におけるUSAG-1とRUNX2の拮抗作用）		
（論文内容の要旨）			
<p>ヒトの歯は大臼歯以外一度だけ生え替わる二生歯性であり、厳密に歯数制御されている。歯数制御による歯の再生医療を目指して、過剰歯を有する種々の遺伝子欠損マウスの解析により、過剰歯の発症メカニズムを明らかにしてきた。また、ヒトにおいても同様の過剰歯発症メカニズムが想定された非症候群性の多発性過剰歯症例を見出した。BMPの拮抗分子であるUsag-1遺伝子（Sostdc1）の欠損マウスにおいては、本来ならアポトーシスにより退化消失する痕跡的乳切歯が残り、過剰歯として萌出することを確認している。</p> <p>一方、RUNX2は過剰歯を有する鎖骨頭蓋異形成症の原因遺伝子であるが、近年、RUNX2遺伝子の変異が先天性無歯症の原因となることも報告された。Runx2遺伝子欠損マウスでは、後続歯になる能力を持ったlingual budの形成とともに歯の発生が停止することが報告され、無歯症モデルマウスの一つである。そこでUsag-1とRunx2は相乗的もしくは拮抗的に作用し、歯数制御に関与するという仮説を立てて検証した。</p> <p>Sostdc1^{+/+}/Runx2^{-/-}マウス、Sostdc1^{-/-}/Runx2^{+/+}マウス、Sostdc1^{-/-}/Runx2^{-/-}マウス、野生型マウスの胎生15日と生後0日の頭部の切片のHE染色により歯胚、歯の形態について検討し、3つの結果を得た。</p> <p>1、Sostdc1^{+/+}/Runx2^{-/-}は歯の発生が遅延、途中で停止するが、Sostdc1^{-/-}/Runx2^{-/-}では、野生型と同等の発生過程へと回復またはSostdc1^{+/+}/Runx2^{-/-}よりも発生過程が進んだ。このことから、Sostdc1^{+/+}/Runx2^{-/-}でSostdc1の発現を抑制することは歯の発生過程を回復することができるとわかった。</p> <p>2、Sostdc1^{-/-}/Runx2^{-/-}では、過剰歯の形成を認めなかったことから、Sostdc1^{-/-}/Runx2^{+/+}で、Runx2の発現を抑制することは過剰歯の形成を抑制することがわかった。</p> <p>3、Sostdc1^{+/+}/Runx2^{-/-}では上顎切歯・臼歯にlingual budを形成するが、Sostdc1^{-/-}/Runx2^{-/-}では発現率が減少したことから、Sostdc1^{+/+}/Runx2^{-/-}でSostdc1の発現を抑制することはlingual budの形成を抑制することがわかった。</p> <p>近年、Sox2はマウスの切歯の歯原性上皮幹細胞内に発現し、多能性を維持することに重要な役割を果たしていると報告されたため、痕跡的乳切歯やlingual budの形成に歯原性上皮幹細胞が関与していると仮説を立てて、胎生12～15日のマウスの頭部のSox2による免疫染色を行った。Sox2はlingual budに多く発現し、痕跡的乳切歯の歯胚には発現しなかった。Sox2はlingual budの形成関与していることがわかった。</p> <p>以上より、Sostdc1^{-/-}によりRunx2^{-/-}の表現型が回復し、Runx2^{-/-}によりSostdc1^{-/-}の表現型が回復することから、マウスの歯数制御においてSostdc1とRunx2は拮抗的に作用することが示唆された。このことは先天性無歯症モデルマウス(Runx2^{-/-}マウス)と過剰歯モデルマウス(Sostdc1^{-/-}マウス)を交配するこ</p>			

<p>とによって歯の形成が回復することを示した。Runx2は歯原性上皮内のSox2陽性分化と増殖を抑制し、Runx2の発現はSostdc1と別の経路のBMPシグナルによって誘導されると考えられた。</p> <p>(論文審査の結果の要旨)</p> <p>Runx2遺伝子欠損マウスでは、後続歯になる能力を持ったlingual budを形成するが歯の発生が停止する。一方、Usag-1遺伝子(<i>Sostdc1</i>)欠損マウスは退化消失する痕跡的乳切歯が過剰歯として萌出することが報告されている。今回、歯の発生過程においてUsag-1とRunx2は相乗的もしくは拮抗的に作用し、歯数制御に関与するという仮説を立て検証した。</p> <p><i>Sostdc1^{+/+}/Runx2^{-/-}</i>でSostdc1の発現を抑制すると歯の発生過程を回復することができ、また<i>Sostdc1^{-/-}/Runx2^{+/+}</i>でRunx2の発現を抑制すると過剰歯の形成が抑制された。さらに<i>Sostdc1^{+/+}/Runx2^{-/-}</i>でUsag-1の発現を抑制するとlingual budの形成が抑制された。</p> <p>また、Sox2はマウスの切歯の歯原性上皮幹細胞内に発現し、多能性を維持することに重要な役割を果たしているが、今回lingual budにもSox2の発現が確認されたため、Sox2はlingual budの形成に関与していることがわかった。</p> <p>以上より、マウスの歯数制御においてUsag-1とRunx2は拮抗的に作用することが示唆された。</p> <p>ヒトにおいてもRUNX2遺伝子の変異が先天性無歯症の原因になると報告されており、本研究は歯数制御の分子機構の解明に貢献し、今後、先天性無歯症の治療、歯の再生医療の発展に寄与するところが多い。</p> <p>したがって、本論文は博士（医学）の学位論文として価値あるものと認める。</p> <p>なお、本学位授与申請者は、平成28年12月14日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。</p>			
要旨公開可能日： 年 月 日 以降			